



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: 0 682 945 A2



## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑯ Anmeldenummer: 95890095.3

⑮ Int. Cl. 6 A61K 9/22

⑯ Anmeldetag: 18.05.95

⑯ Priorität: 18.05.94 AT 1027/94

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
22.11.95 Patentblatt 95/47

⑯ Benannte Vertragsstaaten:  
CH DE DK ES GB IT LI NL SE

⑯ Anmelder: Lannacher Hellmittel Ges.m.b.H.  
Schlossplatz 1  
A-8502 Lannach (AT)

⑯ Erfinder: Posch, Werner Dr.  
Kapellenstrasse 32  
A-8071 Vasoldsberg (AT)  
Erfinder: Reiter, Franz Josef Mag., pharm. Dr.  
Tannhofweg 24/8  
A-8044 Graz (AT)

⑯ Vertreter: Haffner, Thomas M., Dr.  
Patentanwalt  
Schottengasse 3a  
A-1014 Wien (AT)

### ⑯ Orale Retard-Präparation.

⑯ Die orale Retard-Präparation für die verzögerte Abgabe eines Wirkstoffes in Form von Tabletten, Kapseln od. dgl. enthält neben dem Wirkstoff eine Mischung aus pH-abhängig und pH-unabhängig retardierenden Polyacrylaten im Präparat.

EP 0 682 945 A2

Die Erfindung bezieht sich auf eine orale Retard-Präparation für die verzögerte Abgabe eines Wirkstoffes in Form von Tabletten, Kapseln od. dgl. unter Verwendung von magensaftresistenten Polyacrylaten.

Orale Retard-Präparationen von Arzneimittel bewirken, daß der Wirkstoff aus dem Arzneimittel im Gastrointestinaltrakt über einen längeren Zeitraum kontrolliert freigesetzt wird. Auf diese Art und Weise sollen die Häufigkeit der Einnahmen reduziert und gleichmäßige Plasmaspiegel aufrechterhalten werden, um einen gleichmäßigen pharmakologischen Effekt zu erzielen. Die therapeutisch wirksame Konzentration eines Medikamentes soll bis zu 12 Stunden erhalten bleiben.

Um über einen längeren Zeitraum eine therapeutisch wirksame Konzentration eines oral verabreichten Arzneimittels zu erreichen, sind folgende Faktoren ausschlaggebend:

- 10 - die Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform
- die Resorption des Wirkstoffes an der Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals
- der First-pass-Effekt in der Leber.

Diese Faktoren sind durch eine entsprechende Arzneimittelgalenik beeinflußbar.

Aus der WO-A1-91/16402 sind pH-abhängige Polymere und unter anderem pH-abhängige Polyacrylate als Material einer Beschichtung bzw. im Magensaft unlösaren Membran bekannt geworden. Derartige Beschichtungen dienen hierbei dazu, eine Freisetzung von Wirkstoffen im Magen zu verhindern und erst im Darmtrakt zuzulassen.

Die Erfindung zielt nun darauf ab, feste pharmazeutische Zubereitungen zu schaffen, bei welchen der Wirkstoff über einen langen Zeitraum im Bereich des Verdauungstraktes gleichmäßig und vollständig abgegeben wird, wobei die Wirkstofffreisetzung möglichst bald nach der Einnahme des Präparates ermöglicht werden soll. Zur Lösung dieser Aufgabe besteht die erfindungsgemäß feste orale Präparation im wesentlichen darin, daß eine Mischung aus pH-abhängig und pH-unabhängig retardierenden Polyacrylaten in der Matrix enthalten ist, wobei 10 bis 60 Gew.% pH-abhängig und 3 bis 30 Gew.% pH-unabhängig retardierendes Polyacrylat im Präparat vorliegt. Dadurch, daß pH-unabhängig und ph-abhängig retardierende Polyacrylate gemeinsam in der Matrix verwendet werden, wird die Möglichkeit geschaffen, die Abgabe des Wirkstoffes im Magen ebenso wie im Darmtrakt zu verzögern und über den Zeitraum zu vergleichmäßigigen. Es kann sichergestellt werden, daß die Abgabe des Wirkstoffes innerhalb von zumindest 8 Stunden gleichmäßig und vollständig erfolgt, wofür erfindungsgemäß die Ausbildung so getroffen ist, daß 10 bis 60 Gew.% pH-abhängig und 3 bis 30 Gew.% pH-unabhängig retardierendes Polyacrylat vorliegt.

30 Die Verwendung derartiger Polyacrylate stellt hierbei sicher, daß der Wirkstoff zur Gänze im Körper resorbiert werden kann und nicht, wie bei anderen unlöslichen Trägern oder Matrixbestandteilen an ungelösten Teilen adsorbiert oder in solchen okkludiert wieder ausgeschieden werden kann. Die Dosierung des Wirkstoffes wird dadurch vereinfacht, und die Wahl pH-abhängig und pH-unabhängig retardierender Polymere der gleichen Art, nämlich Polyacrylate in der Matrix, ermöglicht eine einfache und weitgehend lineare Einstellung des Lösungs- und damit Freisetzungsverhaltens über die gesamte Verweilzeit im Gastro-Intestinaltrakt.

Eine besonders gleichmäßige und über den geforderten Zeitraum auch vollständige Abgabe des Wirkstoffes kann dadurch sichergestellt werden, daß 2 bis 20 Gew.% und vorzugsweise 3 bis 6 Gew.% Hydroxypropylmethylcellulose im Präparat vorliegt.

40 Bei der Wahl des Wirkstoffes ist prinzipiell lediglich darauf zu achten, daß eine Fällung aufgrund des jeweils vorherrschenden pH-Wertes vermieden wird und eine entsprechend wasserlösliche Form des Wirkstoffes vorliegt. In besonders vorteilhafter Weise hat sich die erfindungsgemäß Retardpräparation für Präparate bewährt, bei welchen als Wirkstoff Morphin oder Diltiazem vorliegt. Weitere Wirkstoffe wie Codein, Dihydrocodein, Dramatol oder Propoxyphen in jeweils gut wasserlöslicher Form, beispielsweise in Form von Salzen, sind ebenfalls gut geeignet.

Das erfindungsgemäß Verfahren zur Herstellung eines festen oralen Retardpräparates ist im wesentlichen dadurch gekennzeichnet, daß zu dem aus Wirkstoff, ggf. Füllstoff und Granulierflüssigkeit erhaltenen Granulat 10 % bis 60 % ph-abhängig retardierendes Polyacrylat, 3 % bis 30 % ph-unabhängig retardierendes Polyacrylat, und 2 % bis 20 % Hydroxypropylmethylcellulose zugemischt werden, worauf unter Verwendung üblicher Tablettierhilfsstoffe zu Tabletten verpreßt wird. Tabletten können hierbei ggf. Füllstoffe, Bindemittel, Gleitmittel, Granuliermittel und andere übliche Zusätze für pharmazeutische Zubereitungen enthalten, wobei die für die vorliegende Erfindung wesentlichen Anteile die jeweils zugemischten Polyacrylate sowie die Anteile an Hydroxypropylmethylcellulose sind.

55 Zur Geschmacksabdeckung kann mit Vorteil so vorgegangen werden, daß die verpreßten Tabletten mit einem rasch zerfallenden Film überzogen werden.

Eine über die Zeit vollständig gleichmäßige und vollständige Wirkstoffabgabe kann so erzielt werden, daß das Verhältnis pH-unabhängig retardierendes zu pH-abhängig retardierendem Polyacrylat so eingestellt wird, daß in der Zeiteinheit im Magen- und im Darmtrakt die gleiche Wirkstoffmenge resorbiert wird.

Die Wirkungsweise der Polyacrylate in der Matrix ist in bezug auf Einstellbarkeit und Vollständigkeit der Wirkstoffabgabe der bekannten Verwendung von Coatings deutlich überlegen. Schutzüberzüge aus magensaftresistenten Polyacrylaten erlauben eine Verzögerung der Wirkstofffreisetzung dadurch, daß diese im Magen verhindert wird, wodurch aber eine konstante Wirkstofffreisetzung in der Zeit im Magen und im Darm nicht erzielt werden kann.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert. Weitere Anwendungsmöglichkeiten kann der Fachmann ohne weiteres ableiten.

#### AUSFÜHRUNGSBEISPIELE:

10

##### Beispiel 1:

Herstellung des Granulates:

15

In einen geeigneten Mixer werden eingewogen

Morphin, HCl x 3H2O	15,00 kg
Lactose-monohydrat	12,00 kg,

20

durchmischt und mit einer Mischung aus

25

Wasser, gereinigt	5,00 kg
Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1 (Eudragit NE 30 D)	10,00 kg

granuliert und anschließend bei 40-45° C getrocknet.

Herstellung der Tablettiermischung:

30

In einem geeigneten Mischer werden eingewogen:

35

Wirkstoff-Granulat	30,00 kg
Poly(ethylacrylat, methacrylsäure) 1:1 (Eudragit L 100-55)	34,00 kg
Poly (ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonium ethylmethacrylatchlorid) 1:2:0,1 Eudragit RSPM)	7,50 kg
Hydroxypropylmethylcellulose 4000	3,00 kg
Magnesiumstearat	0,50 kg

40

und homogen gemischt.

Tablettierung:

45

Die fertige Tablettiermischung wird auf einer geeigneten Rundlauftablettierpresse im spezifizierten Format verpreßt (runde, bikonvex geformte Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm, einer Höhe von ca 4 mm und einem Gewicht von 150 mg).

50

Die entstaubten Tablettenerne werden in einem konventionellen Dragierkessel mit einer schmelzverfallenden Filmhülle überzogen.

Die Filmhüllenmasse besteht aus:

55

5	Titan (IV) oxid	785,0 g
	Polyethylenglykol 6000	715,0 g
	Talkum	1.952,0 g
	Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel E5)	570,0 g
	Antischaumemulsion	3,0 g
	Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1 (Eudragit NE30D, 30%ige Suspension)	2.150,0 g
10	LMF Lackgelb E104/110	255,0 g
	LMF Gelborange E110	75,0 g
	Wasser gereinigt (wird aus dem Prozeß durch Trocknung wieder entfernt)	10.285,0 g

Die in vitro Wirkstofffreisetzungsprüfung der in der beschriebenen Weise hergestellten Filmtabletten wurde nach den Vorgaben der USP XXII untersucht. Nach zwei Stunden im künstlichen Magensaft (0,1 N Salzsäure pH 1,2) wird das Medium auf künstlichen Darmsaft gewechselt (pH Einstellung auf pH 6,8). Bei den durchgeföhrten Untersuchungen gaben die Filmtabletten den Wirkstoff (Morphin.HCl) innerhalb der in folgenden angegebenen Zeiten folgende Mengen ab:

Nach	Abgegebene Menge an Morphin HCl in % der Gesamtdosierung
20	1 Stunde 22 %
	2 Stunden 17 %
	4 Stunden 31 %
	6 Stunden 20 %
25	8 Stunden 10 %
	Insgesamt 100 %

#### Klinische Daten zu Morphin-Filmtabletten gemäß Beispiel 1:

30 Die perorale Gabe von Morphin ist heute die Standardtherapie zur Behandlung starker Schmerzen. Eine intravenöse Verabreichung wird nur in jenen Fällen durchgeföhr, in denen der Patient oral nichts aufnehmen kann, darf oder will. Oral muß Morphin in Form einer wäßrigen Lösung etwa alle 4 Stunden verabreicht werden, um permanente Schmerzfreiheit zu erreichen.

35 Auf mehr als acht Stunden ausgelegte Retardformen sind für den Patienten von großem Vorteil und sollen ihn über diese Zeit tatsächlich schmerzfrei halten.

In einer Untersuchung zu Bioverfügbarkeit der oben dargestellten Arzneimittelformulierung von Morphinhydrochlorid wurden diese mit einer wäßrigen Lösung von Morphinhydrochlorid in gleicher Dosierung (30 mg) an Probanden untersucht. Dabei erhielt man folgende Ergebnisse im Mittel:

Retardtablette	wäßrige Lösung Vendal retard	
C <sub>max</sub> [ng/ml]	79,15	331,00
T <sub>max</sub> [h]	3,00	1,00
AUC [ngxh/ml]	852,56	1485,08
HVD [h]	8,30	2,84
rel BA [%]	57,40	100,0
MRT [h]	9,00	4,84

Legende:

50 C<sub>max</sub> [ng/ml] Maximale Plasmakonzentration

T<sub>max</sub> [h] Zeit bis zum Erreichen von C<sub>max</sub>

AUC [ngxh/ml] Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve

HVD [h] Zeit, in der C<sub>max</sub>/2 gehalten wird.

55 rel BA [%] relative Bioverfügbarkeit

MRT [h] mittlere Verweilzeit.

Morphin muß bei oraler Anwendung etwa 3 mal so hoch dosiert werden wie bei parenteraler, also in einer Dosis von 30 mg statt 10 mg gegeben werden, um eine gleiche analgetische Wirkung zu erzielen; die Bioverfügbarkeit beträgt im Mittel 38 %. Die (im Vergleich zur wäßrigen Lösung) mit der Retardformulierung erreichten, wesentlich länger andauernden therapeutischen Morphinplasmaspiegel gewährleisten eine lange (bis zu 12 Stunden) Schmerzfreiheit der Patienten.

**Beispiel 2:**

**Herstellung des Granulates:**

10

In einem geeigneten Mixer werden eingewogen:

15

Diltiazem.HCl	18,00 kg
Lactose-Monohydrat	12,00 kg

durgemischt und mit einer Mischung aus

20

Wasser, gereinigt	1,90 kg
Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1 (Eudragit NE 30 D)	3,00 kg

granuliert und anschließend bei 40 - 45 °C getrocknet.

25 **Herstellung der Tablettiermischung:**

In einem geeigneten Mischer werden eingewogen:

30

35

Wirkstoff-Granulat Poly(ethylacrylat, methacrylsäure) 1:1 (Eudragit L 100-55) Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonium-methylmethacrylatchlorid (Eudragit RSPM) Hydroxypropylmethylcellulose 4000 Magnesiumstearat	30,90 kg 7,95 kg 1,50 kg  1,50 kg 0,15 kg
---	--

und homogen gemischt.

40 **Tablettierung:**

Die fertige Tablettiermischung wird auf einer geeigneten Rundlauftablettierpresse im spezifizierten Format verpreßt (runde, bikonvex geformte Tabletten mit einem Durchmesser von 11 mm, einer Höhe von ca. 4 mm und einem Gewicht von 420 mg).

45

**Filmcoating:**

Die entstaubten Tablettenkerne werden in einem konventionellen Dragierkessel mit einer schmelzverfallenden Filmhülle überzogen.

50

Die Filmhülle besteht aus:

55

5	Titan(IV)dioxid	123,0 g
	Polyethylenglycol 6000	276,0 g
	Talkum	1142,0 g
	Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel E5)	230,0 g
	Antischaumemulsion	1,8 g
	Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1 (Eudragit NE 30 D, 30 % Suspension)	2270,0 g
	Wasser gereinigt (wird aus dem Prozeß durch Trocknung wieder entfernt)	5034,0 g

10 Die in vitro Wirkstofffreisetzung der in der beschriebenen Weise hergestellten Filmtabletten wurde nach den Vorgaben der USP XXII untersucht.

Nach zwei Stunden im künstlichen Magensaft (0,1 N Salzsäure pH 1,2) wird das Medium auf künstlichen Darmsaft gewechselt (Einstellung des pH-Wertes auf 6,8).

Bei den durchgeführten Untersuchungen gaben die Filmtabletten innerhalb der angegebenen Zeiten 15 folgende Mengen des Wirkstoffes (Diltiazem.HCl) ab:

Nach	Abgegebene Menge an Diltiazem.HCl in % der Gesamtdosierung
20	1. Stunde 32 %
	2. Stunde 16 %
	4. Stunde 16 %
	6. Stunde 18 %
	8. Stunde 18 %
25	Gesamt: 100 %

#### Klinische Daten zu Diltiazem 180 mg-Filmtabellen gemäß Beispiel 2:

30 Nach peroraler Gabe wird Diltiazem praktisch vollständig resorbiert.

Die Bioverfügbarkeit liegt wegen eines deutlichen First-Pass-Effektes dagegen nur bei etwa 50 %. Die Substanz mit einer Plasmahalbwertszeit von 4 bis 5 Stunden wird im Organismus desacyliert und zudem oxidativ O- und N-demethyliert. Auch werden Phase II-Reaktionsprodukte (Konjugate der phenolischen Metabolite) beschrieben.

35 Die Elimination erfolgt fast ausschließlich in Form von Metaboliten renal und daneben auch biliär.

In einer Untersuchung zur Bioverfügbarkeit von Diltiazem Hydrochlorid als Retardformulierung wurde diese in einer Dosierung von 180 mg an 16 Probanden untersucht.

Dabei erhielt man folgende Ergebnisse im Mittel:

	Retardtablette Diltiazem retard
40	$C_{max}$ [ng/mg] 118,02
	$C_{ss\ min}$ [ng/ml] 15,03
	AUC <sub>ss, 0-24</sub> [ng·h/ml] 1379,43
45	HVD [h] 9,66
	PTF [%] 176,96

#### Zeichenerklärung:

- 50  $C_{max}$  Maximale Plasamkonzentration im steady state  
 $C_{ss\ min}$  Minimale Plasmakonzentration im steady state  
AUC<sub>ss, 0-24</sub> Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (innerhalb von 24 Stunden)  
HVD Zeit, in der  $C_{max}$  /2 gehalten wird.  
55 PTF Prozentuale peak-through-Fluktuation

**Patentansprüche**

1. Orale Retard-Präparation für die verzögerte Abgabe eines Wirkstoffes in Form von Tabletten, Kapseln od. dgl. unter Verwendung von magensaftresistenten Polyacrylaten, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung aus pH-abhängig und pH-unabhängig retardierenden Polyacrylaten in der Matrix enthalten ist, wobei 10 bis 60 Gew.% pH-abhängig und 3 bis 30 Gew.% pH-unabhängig retardierendes Polyacrylat im Präparat vorliegt.
2. Orale Retard-Präparation nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 2 bis 20 Gew.% Hydroxypropylmethylcellulose im Präparat vorliegt.
3. Orale Retard-Präparation nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß 3 bis 6 Gew.% Hydroxypropylmethylcellulose im Präparat vorliegt.
4. Orale Retard-Präparation nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Morphin oder Diltiazem vorliegt.
5. Verfahren zur Herstellung eines oralen Retard-Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß zu dem aus Wirkstoff, ggf. Füllstoff und Granulierflüssigkeit erhaltenen Granulat 10 % bis 60 % pH-abhängig retardierendes Polyacrylat, 3 % bis 30 % pH-unabhängig retardierendes Polyacrylat, und 2 % bis 20 % Hydroxypropylmethylcellulose zugemischt werden, worauf unter Verwendung üblicher Tablettierhilfsstoffe zu Tabletten verpreßt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die verpreßten Tabletten mit einem rasch zerfallenden Film überzogen werden.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis pH-unabhängig retardierendes zu pH-abhängig retardierendem Polyacrylat so eingestellt wird, daß in der Zeiteinheit im Magen- und im Darmtrakt die gleiche Wirkstoffmenge resorbiert wird.

30

35

40

45

50

65

